

# Diuretyki pętlowe stare i nowe — czym się kierować przy wyborze leku? Stanowisko grupy ekspertów wsparte przez Sekcję Farmakoterapii Sercowo-Naczyniowej i Sekcję Niewydolności Serca Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego

Loop diuretics: old and new ones — which one to choose in clinical practice?  
Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group  
on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure

Artur Mamcarz<sup>1</sup>, Krzysztof J. Filipiak<sup>2</sup>, Jarosław Drożdż<sup>3</sup>, Jadwiga Nessler<sup>4</sup>, Andrzej Tykarski<sup>5</sup>,  
Mariusz Niemczyk<sup>6</sup>, Beata Wożakowska-Kapłon<sup>7</sup>

<sup>1</sup>III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, II Wydział Lekarski, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>2</sup>I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>3</sup>Klinika Kardiologii, Katedra Kardiologii i Kardiochirurgii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź

<sup>4</sup>Klinika Choroby Wieńcowej i Niewydolności Serca, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

<sup>5</sup>Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

<sup>6</sup>Klinika Immunologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

<sup>7</sup>I Klinika Kardiologii i Elektrotterapii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce

Recenzenci dokumentu:

Prof. dr hab. n. med. Dariusz Kozłowski (Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk)

Prof. dr hab. n. med. Marek Kuch (Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa)

## DIURETYKI PĘTLOWE STARE I NOWE — KRÓTKA HISTORIA ROZWOJU

Najstarsze leki z grupy diuretyków pętlowych, obecnie niestosowane z powodu działań niepożądanych, znacząco różne od pozostałych preparatów z tej samej klasy terapeutycznej, to kwas etakrynowy i etozolin. Ich budowę, na tle wszystkich „starych” diuretyków pętlowych, przedstawiono na rycinie 1. Dwa najstarsze pojawiły się na rynku jeszcze w latach 60. XX wieku i o ile kwas etakrynowy był lekiem na tamte czasy obiecującym (doczekał się 2761 prac naukowych indeksowanych w bazie PubMed MEDLINE na koniec stycznia 2015 r., ze szczytem zainteresowania w 1971 r.), o tyle etozolin cieszył się zdecydowanie mniejszą popularnością wśród naukowców i klinicystów (PubMed MEDLINE, *op. cit.*:

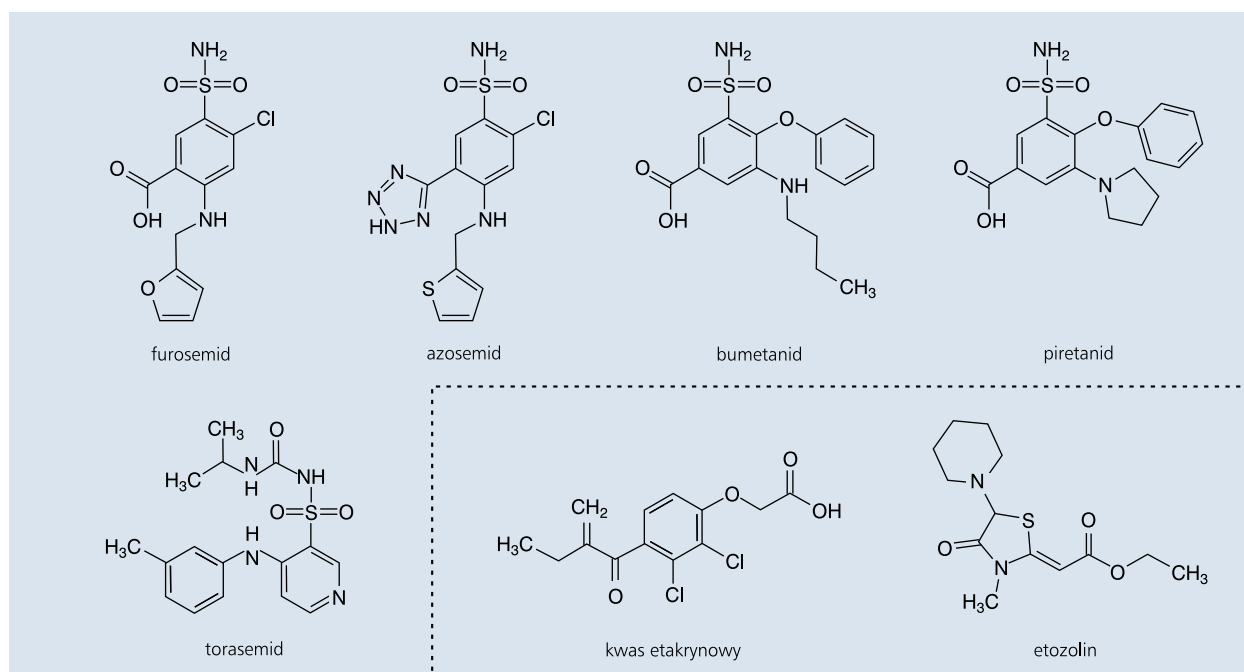
41 cytowań w latach 1964–2015). Tak szybkie wygaszenie zainteresowania tymi lekami wiązało się niewątpliwie z pojawieniem się na rynku farmaceutycznym furosemidu.

Co prawda furosemid został wprowadzony również pod koniec lat 60. ubiegłego wieku, ale był już znacznie lepiej tolerowany, skuteczny, bardzo pomocny w leczeniu obrzęków, niewydolności nerek, niewydolności serca (HF) czy przełomu nadciśnieniowego. Warto pamiętać, że wprowadzono go w latach, w których nie znano jeszcze inhibitorów konwertazy angiotensyny czy innych nowoczesnych leków hipotensyjnych. Furosemid do dziś przyciąga uwagę naukowców i jest najczęściej stosowanym lekiem w swojej klasie (PubMed MEDLINE, *op. cit.*: 14 967 cytowania w latach 1964–2013), jednak największe zainteresowanie naukowe

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Artur Mamcarz, III Klinika Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Solec 93, 00–382 Warszawa,  
tel: +48 22 250 62 53, faks: +48 22 250 62 51, e-mail: artur.mamcarz@wum.edu.pl

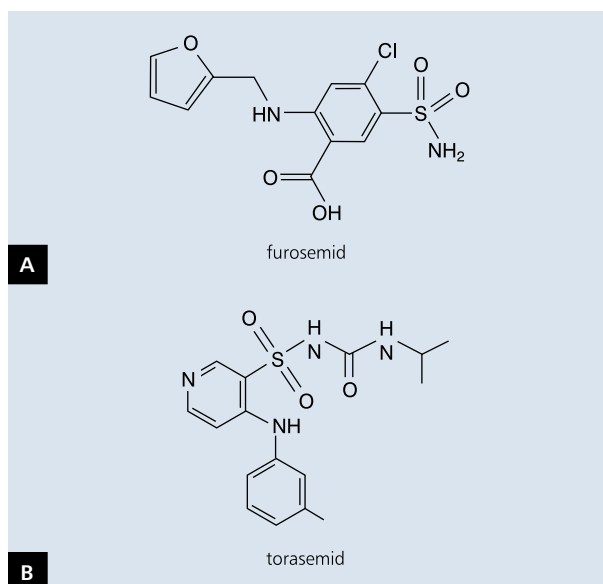
Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne



Rycina 1. Diuretyki pętlowe

tym lekiem przypadło na lata 80. XX wieku (w 1986 r. baza PubMed MEDLINE indeksowała nowe 453 prace ze słowem „furosemid” w wyszukiwarce). Od tego czasu zainteresowanie furosemidem stale słabnie. Przyczyniło się do tego m.in. wprowadzenie nowszych o dekadę pochodnych, takich jak bumetanid, piretanid oraz azosemid, które na łamach piśmiennictwa medycznego pojawiły się kolejno w latach: 1972, 1978 i 1979 (do stycznia 2015 r. odpowiednio: 3038, 341 i 87 cytowań w PubMed MEDLINE), jak i najmłodszej pochodnej — torasemidu.

Nie wydaje się uzasadnione posługiwanie się terminem „nowy” w odniesieniu to któregoś z wyżej wymienionych leków z lat 70. ubiegłego wieku, np. azosemidu, a więc substancji badanych od ponad 40 lat. Terminem tym można opisać jedynie młodszego o kolejną dekadę przedstawiciela tej grupy — torasemid, który został wprowadzony na rynek farmaceutyczny na przełomie lat 80. i 90. XX wieku (do stycznia 2015 r. — 395 prac indeksowanych w PubMed MEDLINE). Torasemid charakteryzuje odmienna budowa chemiczna od furosemidu, a także inne właściwości farmakologiczne (ryc. 2). Dwóm pełnym pierścieniom aromatycznym w cząsteczce torasemidu, brakowi atomu chloru oraz dodatkowemu podstawnikowi przypisuje się różnice w stosunku do furosemidu nie tylko w farmakokinytyce obu związków, ale i w występowaniu działań niepożądanych. Zbyt rzadko podkreśla się, np. w pracach monograficznych poświęconych torasemidowi, że — w odróżnieniu od furosemidu — nie potwierdzono w odniesieniu do niego, na szczęście, silnej ototoksyczności [1]. Podstawowe właściwości obu diuretyków zestawiono w tabeli 1.



Rycina 2. Porównanie budowy chemicznej leku z lat 60. — furosemidu (A) i 80. XX wieku — torasemidu (B)

### MECHANIZM DZIAŁANIA TORASEMIDU I JEGO ODMIENNOŚCI W STOSUNKU DO INNYCH DIURETYKÓW PĘTLOWYCH

Torasemid szybko wchłania się po podaniu doustnym. Cechuje się biodostępnością wynoszącą 80% i niewielkim efektem pierwszego przejścia przez wątrobę. W 99% wiąże się z białkami osocza [2, 3]. Jest wydzielany do światła kana-

**Tabela 1.** Porównanie wybranych cech farmakologicznych i klinicznych furosemidu i torasemidu

Wybrane cechy farmakologiczne i kliniczne	Furosemid	Torasemid
Dawkowanie	1–2 razy na dobę	Raz na dobę
Biodostępność	60–70% w ciężkiej niewydolności nerek ulega zmniejszeniu do 36–44%	79–91%
Wiązanie z białkami osocza	95%	99%
Metabolizm i wydalanie	Wydalanie głównie w postaci niezmienionej	Metabolizowany do 3 metabolitów, ok. 80% podanej dawki jest wydalone w postaci niezmienionej i jako metabolity w wyniku wydzielania kanalikowego
Okres półtrwania	1–1,5 h, ale może ulec wydłużeniu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	3–4 h; w przypadku niewydolności nerek nie ulega zmianie
Dostępne dawki doustne	40 mg	2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg, 200 mg
Dostępność w postaci dożylniej	Tak	Tak
Dawki stosowane w trakcie leczenia niewydolności serca (z zachowaną lub obniżoną frakcją wyrzutową, ostrą lub przewlekłą)	Dawka wstępna 20–40 mg Przeciętna dawka dobową 40–80 mg	Dawka wstępna 5–10 mg Przeciętna dawka dobową 10–20 mg

lików nerkowych przez komórki kanalka krętego bliższego przy udziale białek transportujących aniony organiczne (OAT, *organic anion transporters*). Białko OAT3, zlokalizowane na powierzchni podstawno-bocznej komórki, wprowadza lek do jej wnętrza, zaś OAT4, zlokalizowane na powierzchni luminalnej komórki, odpowiada za transport z wnętrza komórki do światła kanalka [4]. Mechanizm działania, podobnie jak w przypadku innych diuretyków pętlowych, polega na blokowaniu symportera  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  (NKCC2) w grubej części ramienia wstępującego pętli Henlego, gdzie fizjologicznie wchłania się zwrotnie 25% przefiltrowanego ładunku sodu.

Torasemid działa od strony światła kanalka, interferując z miejscem wiążącym chlor cząsteczki symportera, co powoduje zahamowanie reabsorpcji jonów sodowych i chlorkowych. Wiąże się to ze zmniejszeniem osmolarności płynu śródmiąższowego, czego efektem jest zmniejszenie gradientu osmotycznego koniecznego do resorpcji wody w ramieniu zstępującym pętli Henlego. Dzięki temu do dalszej części nefronu dociera zwiększony ładunek wody i elektrolitów, niemożliwy do skompensowania. Zwiększone ciśnienie osmotyczne wewnątrz kanalka upośledza resorpcję wody, co intensyfikuje diurezę. Zmniejszenie objętości osocza prowadzi do zwiększonej produkcji aldosteronu. Zwiększony ładunek sodu docierający do kanalka zbiorczego i zwiększone stężenie aldosteronu stymulują wchłanianie sodu poprzez kanały sodowe wrażliwe na amilorid (ENaC) w mechanizmie wymiany jonów sodowych na potasowe, co pośrednio zwiększa wydalanie potasu [4, 5]. W części badań stwierdzano, że torasemid posiada dodatkowo właściwości antagonisty receptora dla mineralokortykosteroidów. Inne badania, przeprowadzone

z użyciem hodowli kardiomiocytów, nie potwierdziły jednak tego poglądu [5].

Torasemid ma także pewne właściwości niespotykane w przypadku innych diuretyków pętlowych, w tym furosemidu. Rozszerza naczynia krwionośne, hamując skurcz naczyń wywołany przez angiotensynę II i endotelinę 1, a także zwiększa produkcję prostacykliny oraz tlenu azotu. Hamując sekrecję aldosteronu w mięśniu sercowym i stymulując produkcję prostacykliny, hamuje włóknienie mięśnia sercowego [6].

Torasemid jest metabolizowany w 80% w wątrobie przez cytochrom CYP2C8 do pochodnych o znikomej aktywności, w 20% jest wydalany przez nerki [4].

#### NOWY DIURETYK PĘTLOWY W BADANIACH PORÓWNAWCZYCH Z FUROSEMIDEM

Badania wskazują, że efekt diuretyczny torasemidu stosowanego w dawce 2,5–5 mg jest porównywalny do efektu diuretycznego 25 mg hydrochlorotiazydu. Przy dawce 10–20 mg torasemidu efekt diuretyczny i utrata jonów sodu z moczem jest zbliżona do tych obserwowanych przy stosowaniu 40 mg furosemidu [7].

Dane z badań klinicznych dotyczących skuteczności torasemidu w leczeniu pacjentów z HF również dowodzą wyższości nowego leku nad klasycznymi diuretykami pętlowymi. W jednym z badań dotyczącym pacjentów z *New York Heart Association* (NYHA) III–IV wykazano, że efekt diuretyczny uzyskiwany po podaniu 40 mg furosemidu drogą dożylną jest większy niż w przypadku 10 mg torasemidu, ale znacznie mniejszy niż w przypadku 20 mg torasemidu [8]. W innym badaniu podanie 20 mg torasemidu wiązało się z 2–3-krotnie dłuższym efektem diuretycznym i 2-krotnie większą objętością

moczu wydalonego w ciągu 24 h od zastosowania pojedynczej dawki leku, niż w przypadku padania 20 mg furosemidu. Warto zaznaczyć, że efekt diuretyczny w obu przypadkach pojawiał się w podobnym czasie od podania leku [9].

### **MIEJSCE DIURETYKÓW W EUROPEJSKICH WYTTCZNYCH DOTYCZĄCYCH TERAPII HF**

Nerki odgrywają zasadniczą rolę w łańcuchu zmian neurohormonalnych w HF prowadzących do pobudzenia układu renina–angiotensyna–aldosteron. Aktywacja tego układu skutkuje retencją sodu i wody, co utrzymuje rzut minutowy i perfuzję tkanek na odpowiednim poziomie. Na dalszych etapach HF wzrasta objętość płynów w przestrzeni pozakomórkowej. Konsekwencją jest wzrost ciśnienia końcoworozkurczowego w jamach serca i wiele niekorzystnych efektów z przebudową mięśnia lewej komory na czele. Diuretyki hamują postęp powyższych zmian.

W aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego rekomenduje się zastosowanie diuretyków w terapii HF jako leków towarzyszących inhibitorom konwertazy angiotensyny lub sartanom i beta-adrenolitykom [10]. Ich zasadniczym celem jest złagodzenia objawów związanych z zastojem krwi, takich jak duszność czy obrzęki. Zalecenia obejmują zarówno chorych z obniżoną, jak i zachowaną funkcją skurczową lewej komory.

Zasadniczą grupą diuretyków mających zastosowanie w HF są diuretyki pętłowe, w Polsce: furosemid i torasemid. Torasemid, o czym wspomniano, charakteryzuje się dodatkowym efektem antyaldesteronowym, co może wyjaśniać wiele korzystnych odrębności tego leku w odniesieniu do furosemidu, m.in. mniejszą utratę jonów potasu [11, 12]. Dłuższy czas działania diuretycznego torasemidu może się wiązać z lepszą tolerancją leku przez pacjenta, o ile chory zostanie poinformowany o wolniejszym, ale zachowanym efekcie diuretycznym w porównaniu z furosemidem. Nie bez znaczenia jest lepsza i bardziej przewidywalna biodostępność torasemidu sięgająca 90%, co mogą doceniać pacjenci dotąd leczeni różnymi, różniącymi się czasami pod względem biodostępności preparatami furosemidu.

Wstępne doniesienia wykazały korzystniejszy wpływ torasemidu na parametry funkcji rozkurczowej serca [13]. W randomizowanym badaniu porównawczym potwierdzono, że przewlekła terapia torasemidem, odmiennie od leczenia furosemidem, zmniejsza akumulację kolagenu w mięśniu sercowym [14]. Wykazano także redukcję syntezy kolagenu typu I, co może przekładać się na dodatkowe korzyści u chorych z HF. Wykorzystując analog norepinefryny, stwierdzono poprawę aktywności współczulnej i hamowanie remodelingu lewej komory jako efekt terapii torasemidem [15].

Dawkowanie diuretyków w HF ustala się tak, aby uzyskać stan euwolemii, oznaczający tzw. suchą masę ciała. Definiuje się ją jako masę ciała pacjenta, u którego nie stwierdza się cech przewodnienia. Po jej osiągnięciu dawkę diuretyku

należy zmniejszyć, aby uniknąć nadmiernego odwodnienia z objawami hipotonii. Kolejną redukcję dawki diuretyków przeprowadza się każdorazowo po zwiększeniu innych rekomendowanych grup leków: inhibitorów konwertazy angiotensyny lub sartanów, antagonistów aldosteronu i beta-adrenolityków. Wytyczne dopuszczają samodzielną modyfikację dawki diuretyku zależnie od masy ciała i objawów klinicznych u wyedukowanego pacjenta z HF.

U części chorych mimo stosowania diuretyków utrzymują się objawy przewodnienia. Należy wykluczyć nadmierną podaż płynów, a także stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych. Jeżeli zwiększenie dawki diuretyku pętłowego nie przyniesie efektu, wytyczne sugerują w kolejności:

1. zmianę furosemidu na bumetanid (nieдоступny w Polsce) lub torasemid;
2. dodanie lub zwiększenie dawki antagonisty aldosteronu;
3. dołączenie leku tiazydowego;
4. stosowanie diuretyku dwa lub więcej razy dziennie;
5. przyjmowanie leku na czczo;
6. infuzję dożylną diuretyku;
7. ultrafiltrację.

Pierwszym krokiem terapeutycznym u takich pacjentów powinna być zatem zamiana furosemidu na torasemid.

### **DIURETYKI PĘTLOWE W WYTTCZNYCH HIPOTENSYJNYCH**

Furosemid jest najczęściej stosowanym w Polsce diuretykiem pętłowym. Torasemid nie cieszył się dotąd aż taką popularnością wśród lekarzy internistów i kardiologów. Sytuacja ta uległa ostatnio zmianie w odniesieniu do użycia torasemidu w leczeniu nadciśnienia tętniczego. Wynika to ze stopniowego upowszechnienia wiedzy o wielu korzystniejszych cechach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych torasemidu w porównaniu z furosemidem, omówionych po krótko wcześniej. Dłuższy okres eliminacji i lepsza biodostępność wpływają na dłuższy czas działania natriuretycznego torasemidu, a mimo to liczba mikcji u pacjenta jest mniejsza. Efekt hipotensyjny torasemidu zależy nie tylko od działania moczopędnego, ale także od bezpośredniego wpływu wazodylatacyjnego. Korzystną cechą torasemidu jest działanie antagonistyczne w stosunku do aldosteronu na poziomie nerek (relatywnie niskie wydalanie potasu w stosunku do wysokiego wydalania sodu z moczem), co zmniejsza ryzyko hipokaliemii w trakcie przewlekłego leczenia [16].

Mechanizm działania hipotensyjnego torasemidu wiąże się głównie z jego bezpośrednim działaniem moczopędnym, jednak lek ten obniża ciśnienie tętnicze również niezależnie od wielkości diurezy.

Po podaniu doustnym chorym z nadciśnieniem tętniczym 10 i 20 mg torasemidu wzrrostowi diurezy obserwowanemu przez pierwsze 6 h towarzyszy obniżenie ciśnienia tętniczego, szczególnie skurczowego. Ten spadek ciśnienia tętniczego należy wiązać ze zmniejszeniem objętości płynów pozako-

mórkowych. Jednak efekt hipotensyjny obserwowany jest już po podaniu od 2,5 mg do 5,0 mg torasemidu, przy znikomym efekcie moczopędnym. Należy przyjąć, że skuteczność torasemidu podczas stosowania niskich dawek jest niezależna od zmian objętości płynów pozakomórkowych. Podobną skuteczność hipotensyjną w zakresie dawek od 2,5 mg do 5,0 mg wykazują preparaty torasemidu o przedłużonym uwalnianiu.

Uważa się, że mechanizmy hipotensyjnego działania torasemidu niezależne od hipowolemii wiążą się z efektem przeciwdrosteronowym i wazodylatacyjnym. Wykazano, że torasemid hamuje wiązanie aldosteronu z jego receptorami w nerce, co ma swoje odzwierciedlenie w niewspółmiernie niskim wydalaniu potasu w stosunku do wysokiego wydalania sodu z moczem po podaniu torasemidu, niezależnie od wartości przesączania kłębuszkowego. Działanie naczyniorozszerzające torasemidu może wynikać ze zmniejszenia wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia w mięśniach gładkich naczyń, a tym samym ograniczenia presyjnego działania angiotensyny i endoteliny [17].

W nadciśnieniu tętniczym pierwotnym torasemid stosuje się u pacjentów ze zmniejszoną filtracją kłębuszkową ( $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz u chorych z HF. Małe dawki torasemidu, ze względu na jego długi czas działania (12 h) i neutralność metaboliczną, mogą być stosowane jako leki pierwszego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego u pacjentów z nietolerancją glukozy, zaburzeniami lipidowymi, otyłością, zespołem metabolicznym, czyli u tych, u których istnieje zwiększone ryzyko rozwinięcia się cukrzycy [18].

Torasemid podawany w dawkach od 2,5 mg do 5 mg p.o. jest skuteczny w leczeniu nadciśnienia tętniczego, zarówno sam, jak i w połączeniu z innymi lekami hipotensyjnymi. Dobra kontrola ciśnienia jest uzyskiwana u 57% pacjentów leczonych doustnie dawką 2,5 mg i u 64% leczonych dawką 5 mg dziennie w monoterapii. Efekt hipotensyjny jest porównywalny z działaniem standardowych dawek innych leków moczopędnych, w tym diuretyków tiazydowych. W próbach klinicznych torasemid podawany w dawce 2,5–5 mg przez okres 12–24 tygodni był tak skuteczny jak indapamid w dawce 2,5–5 mg, hydrochlorotiazyd (25 mg), połączenie hydrochlorotiazidu z triamterenem (50/25 mg) lub z amiloridem (50/5 mg). Niższe dawki torasemidu są rekomendowane na początku leczenia, dawkę można zwiększyć po 4 tygodniach, jeżeli efekt terapeutyczny nie jest zadowalający [19, 20].

W nadciśnieniu tętniczym wtórnym leczeniem z wyboru jest usunięcie przyczyny, która wywołuje podwyższone wartości ciśnienia. Ale nawet po usunięciu przyczyny część pacjentów nadal wymaga podawania leków hipotensyjnych. Diuretyki pętłowe, w tym torasemid, są stosowane u osób ze zwężeniem tętnicy nerkowej jako leki drugiego rzutu, dodawane do inhibitora konwertazy angiotensyny lub sartanu.

Leczenie hipotensyjne torasemidem rozpoczyna się od dawki 2,5 mg/d. doustnie, jeżeli nie ma zadowalającego efektu hipotensyjnego w ciągu 4–6 tygodni, dawkę należy

zwiększyć do 5 mg/d. Maksymalny efekt terapeutyczny osiąga się po ok. 12-tygodniowym leczeniu.

Torasemid, jako lek z grupy diuretyków pętłowych, przyczynia się do wzrostu stężenia kwasu moczowego w surowicy, jednak występowanie u pacjentów hiperurykemii i dny nie jest bezwzględnym przeciwwskazaniem do jego stosowania [21]. W próbach klinicznych udowodniono wzrost stężenia kwasu moczowego w surowicy i u części pacjentów konieczne było odstawienie torasemidu, dlatego też sugeruje się, aby w takich przypadkach zachować ostrożność i w trakcie terapii monitorować stężenie kwasu moczowego.

Torasemid charakteryzuje się dużą rozpiętością dawek terapeutycznych w leczeniu nadciśnienia tętniczego — od 2,5 mg do 10 mg, a nawet 20 mg. Chorzy z upośledzoną funkcją nerek mogą wymagać podawania większych dawek leku.

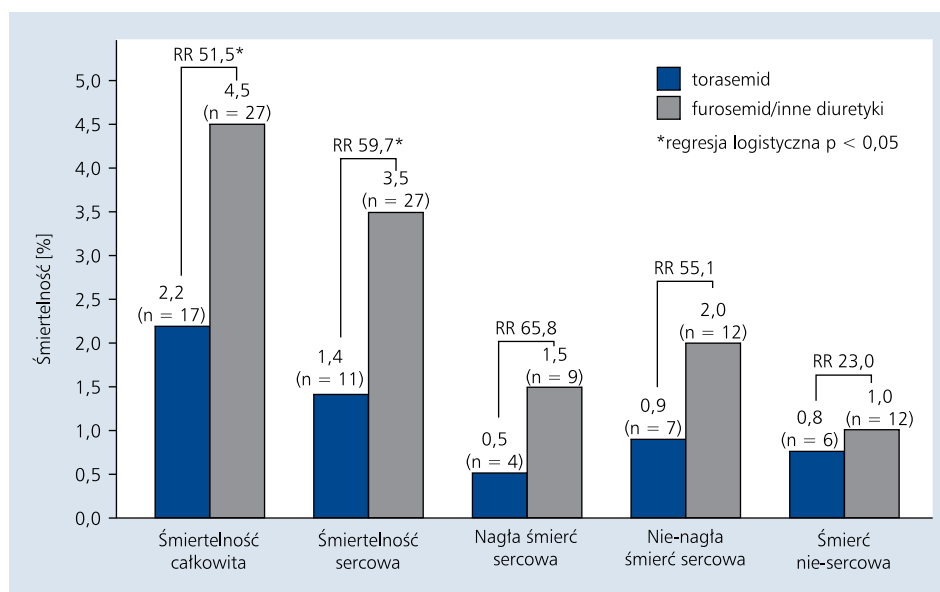
W obowiązujących wytycznych Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego z 2011 r. [22] diuretyki pętłowe zalecane są jako leki drugiego rzutu w terapii nadciśnienia tętniczego ze współistniejącą HF. W przypadku współwystępowania niewydolności nerek wytyczne jasno wskazują, że diuretyki pętłowe są lekami pierwszego rzutu u osób z przewlekłą chorobą nerek, gdy  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  oraz u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek [22]. Z kolei w najnowszych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego i Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2013 r. [23] zaleca się stosowanie diuretyków jako jedną z preferowanych grup leków szczególnie u chorych z HF, izolowanym nadciśnieniem tętniczym skurczowym (zwłaszcza u osób starszych) oraz u pacjentów rasy czarnej. Zaleca się w nich również zastosowanie diuretyków pętłowych u osób ze schyłkową niewydolnością nerek, zastępując diuretyki tiazydowe w przypadku stężenia kreatyniny  $> 1,5 \text{ mg/dl}$  lub gdy  $GFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  [23].

Niezależnie od dwóch oczywistych wskazań w nadciśnieniu tętniczym (towarzysząca niewydolność nerek i/lub HF), najistotniejszym z punktu widzenia hipertensjologa wskazaniem do zastosowania diuretyku pętłowego, a szczególnie torasemidu, w nadciśnieniu tętniczym pierwotnym są przypadki nadciśnienia opornego. Zasadniczo w każdym przypadku nadciśnienia opornego, po dodaniu antagonisty aldosteronu i/lub alfa-adrenolityku, kolejnym krokiem, który należy rozważyć, jest zmiana diuretyku tiazydowego na diuretyk pętłowy.

#### **TORASEMID A INNE DIURETYKI — DANE Z EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Szczególnie miejsce torasemidu w grupie diuretyków pętłowych wynika z badania TORIC (*TORasemide In Congestive Heart Failure*). Miało ono charakter otwartej, nierandomizowanej próby, prowadzonej ambulatoryjnie w 231 ośrodkach hiszpańskich [24]. W ciągu 12 miesięcy oceniano skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo terapii doustnej torasemidem w dawce 10 mg/d. w porównaniu z terapią doustną furosemidem w dawce 40 mg/d. lub bardzo rzadko



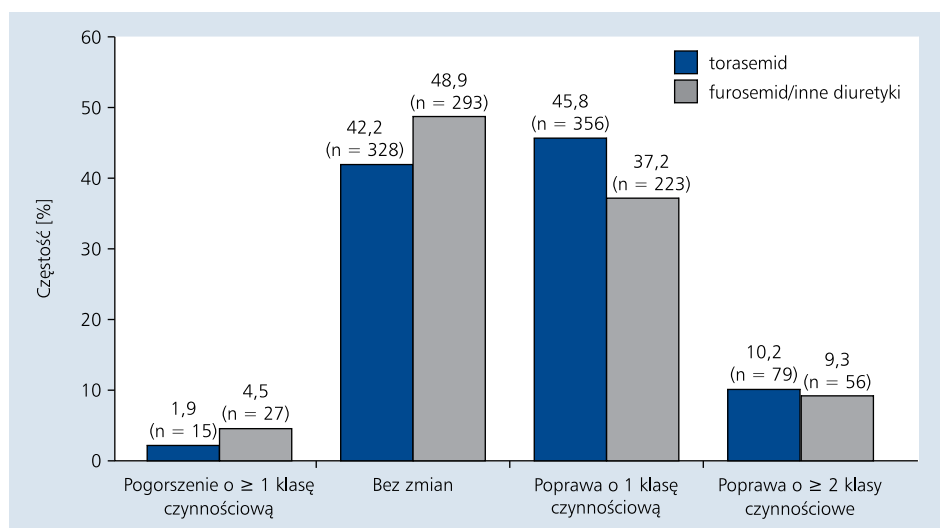


**Rycina 3.** Śmiertelność w grupie leczonej torasemidem w porównaniu z grupą leczoną furosemidem/innymi diuretykami; RR — redukcja ryzyka; n — liczba przypadków odnotowana w badaniu TORIC

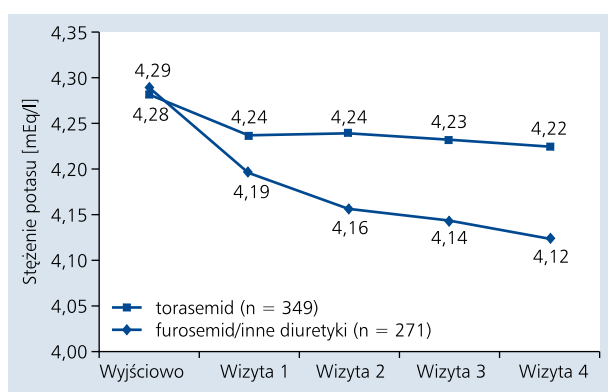
innymi diuretykami (spironolaktonem, amiloridem, hydrochlorotiazylem, indapamidem, triamterenem, altizidem, bumetanidem, chlortalidonem, xipamidem). Wstępną ocenę przeprowadzono u 2303 pacjentów leczonych z powodu HF, będących w II–III klasie wg NYHA, z czego 1287 otrzymywało torasemid, a 1016 przyjmowało furosemid. Wymienione diuretyki dodawano do standardowej terapii HF stosowanej w badanej grupie chorych. Skuteczność, tolerancję i bezpieczeństwo leczenia dokumentowano, oceniając w odstępach 3-miesięcznych funkcjonalną klasę HF, stężenie potasu we krwi, chorobowość i śmiertelność w badanej grupie. Podczas wizyt kontrolnych, poza badaniem podmiotowym i przedmiotowym, wykonywano badania laboratoryjne, elektrokardiograficzne oraz poddawano analizie dodatkową farmakoterapię. Nieoczekiwane korzyści w postaci znamiennej statystycznie redukcji śmiertelności [względna redukcja ryzyka (RRR) 41,4%;  $p = 0,035$ ] w grupie torasemidu [26/1287 (2,02%)] w porównaniu z pacjentami otrzymującymi furosemid i inne diuretyki [35/1016 (3,44%)] skłoniły badaczy do pogłębionej analizy *post-hoc* uzyskanych wyników.

Ostatecznie do analizy włączono 1377 chorych leczonych z powodu HF, będących w II–III klasie wg NYHA, u których została przeprowadzona przynajmniej jedna, odpowiednio udokumentowana, wizyta kontrolna. Głównymi kryteriami wyłączającymi z badania były: nadwrażliwość na torasemid, istotne zaburzenia elektrolitowe, groźne arytmie komorowe, całkowity blok przedsionkowo-komorowy, duszność wynikająca z choroby płuc, wszystkie wymienione stwierdzone na początku badania. Przedstawione wyniki dotyczyły 778 pacjentów poddawanych terapii torasemidem w dawce 10 mg/d. porównywanych z grupą 527 pacjentów leczonych furosemi-

dem w dawce 40 mg/d. lub grupą 72 pacjentów leczonych innymi diuretykami. Obie grupy były porównywalne pod względem wieku ( $68,6 \pm 11,1$  lat vs.  $68,3 \pm 10,9$  roku), masy ciała ( $71,9 \pm 11,3$  kg mc. vs.  $72,2 \pm 11,8$  kg mc.) i rozkładu płci (mężczyźni 49,2% vs. kobiety 50,9%) odpowiednio w grupie torasemidu i furosemidu oraz innych diuretyków. Obie grupy przedstawiały identyczny rozkład pacjentów znajdujących się w II (46,4% vs. 46,5%) lub III (49,4% vs. 49,1%); odpowiednio grupa torasemidu i furosemidu) klasie HF wg NYHA, porównywalny obraz radiologiczny klatki piersiowej, podobny odsetek chorych leczony był digoksyną, beta-adrenolitykami i inhibitorami konwertazy angiotensyny. Średni czas obserwacji wynosił 9,2 miesiąca. Terapia torasemidem wiązała się z 51,5-procentową redukcją śmiertelności w porównaniu z grupą furosemidu lub innych diuretyków (ryc. 3). W grupie torasemidu zaobserwowano również 59,7-procentowe zmniejszenie ryzyka śmierci sercowej w porównaniu z grupą furosemidu lub innych diuretyków, natomiast nie zanotowano istotnej różnicy w częstotliwości zgonu nie-sercowego między grupami. Torasemid okazał się też skuteczniejszy w zakresie poprawy stanu klinicznego pacjenta ocenianego wg klasy czynnościowej HF (ryc. 4). Zmniejszenie objawów HF przynajmniej o jedną klasę częściej obserwowano w grupie torasemidu (356 osób; 45,8%) niż furosemidu lub innych diuretyków (223 osób; 37,2%) ( $p = 0,00017$ ). Dane dotyczące stężeń elektrolitów były dostępne u 620 pacjentów, wśród których znacząco mniejszy odsetek nieprawidłowego stężenia potasu ( $< 3,5$  mEq/l lub  $> 5$  mEq/l) stwierdzano w grupie torasemidu (95 pacjentów; 12,9%) w porównaniu z grupą furosemidu lub innych diuretyków (102 pacjentów; 17,9%;  $p = 0,013$ ). W czasie trwania terapii wśród chorych



**Rycina 4.** Zmiany w zakresie objawów niewydolności serca wg klasy NYHA w czasie obserwacji w grupach przyjmujących torasemid i furosemid/inne diuretyki w badaniu TORIC; n — liczba przypadków



**Rycina 5.** Średnie stężenie potasu w trakcie terapii torasemidem i furosemidem w badaniu TORIC

utrzymujących prawidłowy zakres stężenia potasu (przyjętego jako stężenie potasu 3,5–5,5 mEq/l) wyższe średnie stężenie osoczowe tego jonu stwierdzano w grupie torasemidu (ryc. 5). Jakkolwiek po zakończeniu terapii w obu grupach zanotowano redukcję stężenia potasu we krwi, to zważywszy, że w grupie torasemidu suplementację potasu stosowało 3% chorych, a w grupie furosemidu 30% chorych, należy przyjąć, że podawanie torasemidu wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipokaliemii niż terapia furosemidem. Korzyści dotyczące terapii torasemidem wynikające ze zmniejszonej liczby hospitalizacji w stosunku do furosemidu raportowali Murray i wsp. [25] w randomizowanym, otwartym badaniu klinicznym u 234 chorych z przewlekłą HF. Znaczniejszą (w porównaniu z furosemidem) poprawę jakości życia pacjentów z przewlekłą HF leczonych torasemidem zaobserwowali

Müller i wsp. [26]. Korzystne cechy torasemidu wykazano m.in. w badaniu TORAFIC (brak postępu włóknienia mięśnia sercowego w trakcie terapii HF torasemidem) [27]. W kontekście przytoczonych wyżej danych z kręgu *Evidence-Based Medicine* celowe wydaje się rozważenie zastosowania torasemidu jako leku pierwszego rzutu u chorych z przewlekłą HF i wskazaniami do terapii diuretykiem pętlowym.

## PODSUMOWANIE

Istnieje wiele przesłanek teoretycznych (opartych na farmakologii klinicznej, farmakokinetyce, porównaniu poszczególnych związków farmakologicznych między sobą), które przemawiają za preferowaniem torasemidu wśród wszystkich aktualnie dostępnych diuretyków pętlowych. Przesłanki kliniczne — zarówno z badań podstawowych, jak i klinicznych, a przede wszystkim z omówionego w stanowisku ekspertów badania rejestrowego TORIC — wskazują na szczególną pozycję torasemidu, przewyższającego korzyściami powszechne w naszym kraju stosowanie furosemidu. Eksperti tworzący niniejsze stanowisko widzą potrzebę szerszego stosowania torasemidu, zarówno w HF, jak i w nadciśnieniu tętniczym na rzecz starego przedstawiciela tej grupy leków.

**Konflikt interesów:** współautorzy dokumentu otrzymywali honoraria wykładowe lub granty badawcze lub uczestniczyli w grupach doradczych następujących producentów diuretyków pętlowych: A.M. — AstraZeneca, Polpharma, K.J.F. — AstraZeneca, Berlin Chemie Menarini, Polpharma, Sandoz, Teva; J.D. — nie zgłasza, J.N. — nie zgłasza, A.T. — Berlin Chemie Menarini, Biofarm, Polpharma, AstraZeneca, MN — nie zgłasza, BWK — AstraZeneca, Berlin Chemie Menarini, Polpharma.

### Piśmiennictwo

- Filipiak KJ. Torasemid — trochę historii okiem farmakologa i klinicysty. *Choroby Serca i Naczyń* 2013; 10: 5–6.
- <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00214>.
- Grześk G, El-Essa A, Kubica A et al. Współczesne diuretyki pętlowe. *Folia Cardiol Excerpta*, 2008; 3: 292–295.
- Hagos Y, Bahn A, Vormfelde SV et al. Torasemide transport by organic anion transporters contributes to hyperuricemia. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 3101–3109.
- Gravez B, Tarjus A, Jimenez-Canino R et al. The diuretic torasemide does not prevent aldosterone-mediated mineralocorticoid receptor activation in cardiomyocytes. *PLoS ONE*, 2013; 8: e73737.
- DiNicolantonio JJ. Should torsemide be the loop diuretic of choice in systolic heart failure? *Future Cardiol*, 2012; 8: 707–728.
- Reyes A.J.: Effects of diuretics on outputs and flows of urine and urinary solutes in healthy subjects. *Drugs*, 1991; 41 (suppl. 3): 35–59.
- Bremner S, Heriman RJI et al. Comparison of intravenous torasemide and furosemide in patients with moderate to severe congestive heart failure. In: Puschett JB, Greenberg A eds. *Diuretics IV. Chemistry, pharmacology and clinical applications*. Excerpta Medica, Amsterdam 1993: 49–50.
- Isbary J, Achhammer I, Wetzels E. The influence of 20 mg torasemide iv and 20 mg furosemide iv on hemodynamics and diuresis in patients with high grade left heart failure. *Progress Pharmacy Clin Pharmacol*, 1990; 8: 137–146.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail*, 2012; 14: 803–869.
- Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014; 19: 5–13.
- Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M, et al. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 145–50.
- Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J*, 2003; 67: 384–390.
- Lopez B, Querejeta R, Gonzales A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004; 43: 2028–2035.
- Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *Heart*, 2006; 92: 1434–1440.
- Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1993; 7 (suppl. 1): 63–68.
- Sulikowska B, Manitus J, Tykarski A. Torasemid. *Biblioteka Czasopisma Cardiology Journal*. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2011.
- Ritz E, Fliser D, Więcek A et al. Pathophysiology and treatment of hypertension and oedema due to renal failure. *Cardiology*, 1994; 84 (suppl. 2): 143–154.
- Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1993; 22 (suppl. 3): 32–39.
- Reyes AJ. Formal comparison of the antihypertensive effect of torasemide and other diuretics by Montevideo mathematical model. *Arzneimittelforschung*, 1988; 38: 194–199.
- Walker EM, Fazekaz-May MA. Nephrotoxic and ototoxic agents. *Clin Lab Med*, 1990; 10: 323–354.
- Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym z 2011 roku*. Nadciśnienie Tętnicze, 2011; 15: 55–82.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*, 2013; 34: 2159–2219.
- Cosin J, Diez J on behalf of the TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail*, 2002; 4: 507–513.
- Murray MD, Deer MM, Ferguson JA, et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med*, 2001; 111: 513–520.
- Müller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV — efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail*, 2003; 5: 793–801.
- The TORAFIC Investigators Group. Effects of Prolonged-Release Torasemide Versus Furosemide on Myocardial Fibrosis in Hypertensive Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized, Blinded-End Point, Active-Controlled Study. *Clin Ther*, 2011; 33: 1204–1213.